



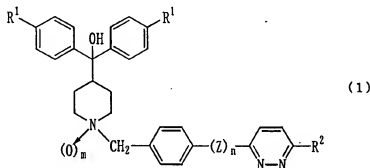
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 401/10, 401/12, A01N 43/58</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/20409</p> <p>(43) 国際公開日 2000年4月13日(13.04.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05522</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月6日(06.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/286443 1998年10月8日(08.10.98) JP 特願平10/335614 1998年11月26日(26.11.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大塚化学株式会社 (OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 遠藤康弘(ENDO, Yasuhiro)(JP/JP) 中川博文(NAKAGAWA, Hirofumi)(JP/JP) 真鍋 寛(MANABE, Kan)(JP/JP) 林 雅俊(HAYASHI, Masatoshi)(JP/JP) 笹間康弘(SASAMA, Yasuhiro)(JP/JP) 和氣坂成一(WAKISAKA, Shigekazu)(JP/JP) 〒772-0021 徳島県鳴門市里浦町里浦字花面615番地 大塚化学株式会社 鳴門研究所内 Tokushima, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: BENZYLPIPERIDINE COMPOUNDS AND INSECTICIDES FOR AGRICULTURAL AND HORTICULTURAL USE</p> <p>(54)発明の名称 ベンジルピペリジン化合物及び農薬用殺虫剤</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Benzylpiperidine compounds which exhibit extremely excellent insecticidal activities, do no harm to beneficial insects, and are safe for the environment and so on and lowly toxic. The compounds are represented by general formula (1) wherein R<sup>1</sup> is halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkoxy or the like; R<sup>2</sup> is hydrogen, hydroxyl, halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkoxy or the like; Z is oxygen or -S(O)<sub>n</sub> (wherein p is an integer of 0 to 2); n is 0 or 1; and m is 0 or 1.</p>		

本発明は、格段に優れた殺虫活性を有し、しかも有益昆虫に害を及ぼさず、環境等にも安全で且つ低毒性のベンジルピペリジン化合物を提供することを目的とする。

本発明のベンジルピペリジン化合物は、一般式



〔式中、 $R^1$ はハロゲン原子、 $C_{1-4}$ ハロアルキル基、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基等を示す。 $R^2$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基等を示す。 $Z$ は酸素原子又は基-S(O)<sub>p</sub>-( $p$ は0~2の整数)を示す。 $n$ は0又は1を示し、 $m$ は0又は1を示す。〕

で表される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB パラバドス  
BF ベルギー  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE ジョージア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KR 韓国  
LR

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュー・ゼーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロベニア  
SK スロヴァキア  
SS スーダン  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャド  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TZ タンザニア  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## ベンジルピペリジン化合物及び農園芸用殺虫剤

## 技 術 分 野

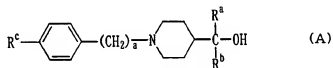
本発明は、ベンジルピペリジン化合物及び農園芸用殺  
5 虫剤に関する。

## 背 景 技 術

殺虫剤の長年にわたる使用により、近年、害虫が抵抗  
性を獲得し、従来の殺虫剤、例えば有機リン剤、カーバ  
メート剤、ピレスロイド剤等による防除が困難になって  
10 きており、新しいタイプの薬剤が要求されている。また  
高い殺虫活性と共に、有益昆虫に害を及ぼさず、環境に  
悪影響を与えない等安全性が高く、低毒性である化合物  
の開発が望まれている。

従来、ベンジルピペリジン化合物としては、例えば下  
15 記の化合物が殺虫活性を有することが知られている。

米国特許第 5 5 6 9 6 6 4 号明細書には、一般式 (A)



において、 $a$  は 1 ~ 3 の整数、 $\text{R}^a$  及び  $\text{R}^b$  が置換基を有  
20 することのあるフェニル基、 $\text{R}^c$  が水素原子、水酸基、ハ  
ロゲン原子、アルキル基、アルコキシアルキル基、アル  
コキシ基、シクロアルキルアルコキシ基、ヘテロ 5 員環

基又はヘテロ6員環基であるベンジルピペリジン化合物が殺虫活性を有することが記されている。しかしながら、米国特許第5569664号明細書には、一般式(A)におけるR<sup>c</sup>がピリダジニル基及びピリダジニルオキシ基である化合物は記載されていない。

また、国際公開第96/36228号公報には、上記一般式(A)において、aは1~3の整数、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>がハロアルキル基又はハロアルコキシ基で置換されたフェニル基、R<sup>c</sup>が置換基としてハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシアルキル基、ハロアルコキシアルキル基もしくはアミノカルボニル基を有していてもよいヘテロ5員環基又はヘテロ6員環基（これらヘテロ環は任意に基-A-〔式中、Aは-O-、-S-又は

15 - (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>- (式中aは上記に同じ。)又は -O-(CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)- (式中R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>は同一又は異なつてハロゲン原子又はメチル基を示す。bは1又は2を示す。)を示す。)を介してベンゼン環に結合してもよい。)であるベンジルピペリジン化合物が殺虫活性を有することが知られている。しかしながら、国際公開第96/36228号公報には、一般式(A)におけるR<sup>c</sup>がピリダジニル基又はピリダジニルオキシ基である化合物は具

20

体的に記載されていない。

更に、これら従来のベンジルピペリジン化合物は、殺虫活性がある程度満足できるものは毒性が高く、また逆に毒性の低いものは殺虫活性が不十分であるという問題  
5 点を有している。

このような現状から、殺虫活性が高く、しかも低毒性で安全な化合物の開発が要望されている。

#### 発 明 の 開 示

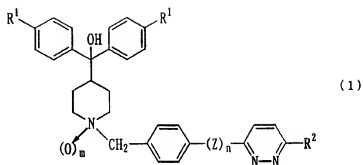
本発明の一つの目的は、従来のベンジルピペリジン化合物に比しより一層優れた殺虫活性を有するベンジルピ  
10 ペリジン化合物を提供することにある。

本発明の他の一つの目的は、有益昆虫に害を及ぼさず、環境等にも安全で、海、河川、湖沼等に流出しても魚類等の生物に問題となるような悪影響を及ぼすことがなく、  
15 また哺乳動物に対しても低毒であるベンジルピペリジン化合物を提供することにある。

本発明の他の一つの目的は、殺虫活性が高く、しかも低毒性で安全な化合物を提供することにある。

本発明のその他の特徴は、以下の記載により明らかに  
20 なるであろう。

本発明によれば、一般式（１）



5

[式中、 $R^1$ はハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ ハロアルキル基又は $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基を示す。2個の $R^1$ は、同一であってもよいし、異なっているもよい。

- 10  $R^2$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基、  
( $C_{1-4}$ アルコキシ)カルボニル基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基、置換基を有することのあるフェニル基又はカルバモイル基を示す。

- 15  $Z$ は酸素原子又は基 $-S(O)_p-$ ( $p$ は0~2の整数を示す。)を示す。

$n$ は0又は1を示し、 $m$ は0又は1を示す。]

で表されるベンジルピペリジン化合物又はそれらの塩が提供される。

- 20 また、本発明によれば、上記一般式(1)で表されるベンジルピペリジン化合物及びそれらの塩から選ばれた少なくとも1種を含有する農園芸用殺虫剤が提供される。

本発明の上記一般式(1)で表されるベンジルピペリジン化合物又はそれらの塩は、薬剤感受性害虫のみならず、薬剤抵抗性害虫をも防除し得る顕著に優れた殺虫活性を有し、それ以外のものには低毒性で、有益昆虫や環境等には特に問題となる害を及ぼすことがない。本発明の化合物は、環境等にも安全で、海、河川、湖沼等に流出しても魚類等の生物に悪影響を及ぼす虞れが少なく、哺乳動物に対して低毒性である。

特に、本発明の上記一般式(1)で表されるベンジルピペリジン化合物又はそれらの塩は、低薬量で、農園芸用作物に被害を与える各種の害虫に対して高い殺虫効力を示す。

本発明の上記一般式(1)で表されるベンジルピペリジン化合物又はそれらの塩は、哺乳動物に対する害を極力抑制しつつ、農園芸用害虫を防除するために使用される。

また、本発明の上記一般式(1)で表されるベンジルピペリジン化合物又はそれらの塩は、哺乳動物に対する害を極力抑制しつつ、農園芸用害虫を防除し得る組成物を製造するために使用される。

本明細書において、 $R^1 \sim R^4$ で示される各基は、具体的には以下のものを挙げることができる。

※ ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、  
臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができる。

C<sub>1-4</sub>アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、  
n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソ  
5 ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等の  
炭素数1~4の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を挙げ  
ることができる。

C<sub>1-4</sub>アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エト  
キシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブ  
10 トキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、  
tert-ブトキシ基等の炭素数1~4の直鎖状又は分  
枝鎖状のアルコキシ基を挙げることができる。

C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基としては、例えばフルオロメチル  
基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチ  
15 ル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、  
2-クロロエチル基、1-フルオロエチル基、ペンタフ  
ルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、2-クロロ  
プロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロ  
ピル基、1-フルオロブチル基、1-クロロブチル基、  
20 4-フルオロブチル基等の1~9個のハロゲン原子で置  
換された直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1~4のアルキル  
基を挙げることができる。



C<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ基としては、例えばフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、ヨードメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、1-フルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、1-フルオロプロポキシ基、2-クロロプロポキシ基、3-フルオロプロポキシ基、3-クロロプロポキシ基、1-フルオロブトキシ基、1-クロロブトキシ基、4-フルオロブトキシ基等の1~9個のハロゲン原子で置換された直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1~4のアルコキシ基を挙げられる。

(C<sub>1-4</sub>アルコキシ)カルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の、アルコキシ部分が炭素数1~4の直鎖状又は分枝鎖状であるアルコキシカルボニル基を挙げることができる。

C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ

基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基等の、アルキル部分が炭素数1~4の直鎖状又は分枝鎖状であるアルキルチオ基を挙げることができる。

- 5     C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等の、アルキル部分が炭素数1~4の直鎖状又は分枝鎖状であるアルキルスルホニル基を挙げることができる。
- 10

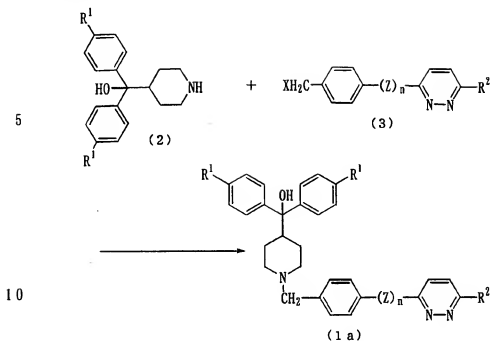
- フェニル基は、置換基を1~5個、好ましくは1~3個有してもよい。該置換基としては、例えばハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基等を挙げることができる。
- 15

- 本発明のベンジルペリジン化合物(1)の中でも、2個のR<sup>1</sup>が同一又は異なってハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ基、R<sup>2</sup>が水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ基、Zが酸素原子又は基
- 20     -S(O)- (pは上記に同じ。)、nが1、及びmが0又は1である化合物、又はそれらの塩が好ましい。

本発明のベンジルペリジン化合物（１）の中でも、  
2 個の  $R^1$  が同一又は異なって  $C_{1-4}$  ハロアルキル基又は  
 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ基、 $R^2$  がハロゲン原子、 $Z$  が酸素  
原子、 $n$  が 1、及び  $m$  が 0 又は 1 である化合物、又はそ  
5 れらの塩がより好ましい。 $R^1$  の  $C_{1-4}$  ハロアルキル基と  
しては、トリフルオロメチル基が好ましく、 $C_{1-4}$  ハロア  
ルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ基が好まし  
い。 $R^2$  のハロゲン原子としては、塩素原子が好ましい。

本発明のベンジルペリジン化合物（１）の中でも、  
10 2 個の  $R^1$  が  $C_{1-4}$  フルオロアルコキシ基、 $R^2$  がハロゲン  
原子、 $Z$  が酸素原子、 $n$  が 1、及び  $m$  が 0 又は 1 である  
化合物、又はそれらの塩が最も好ましい。 $C_{1-4}$  フルオロ  
アルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ基が好ま  
しい。 $R^2$  のハロゲン原子としては、塩素原子が好ましい。  
15  $m$  が 0 である本発明のベンジルペリジン化合物  
（１a）は、例えば、下記反応工程式－１に従って製造  
できる。

## 反応工程式 - 1



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Z 及び n は上記に同じ。X はハロゲン原子を示す。〕

即ち、反応工程式 - 1 によれば、ピペリジン化合物  
 15 (2) とベンジルハライド (3) とを反応させることに  
 より、本発明のベンジルピペリジン化合物 (1 a) が製  
 造される。

本反応において、ピペリジン化合物 (2) とベンジ  
 ルハライド (3) との使用割合は特に制限されず、広い  
 20 範囲から適宜選択できるが、通常前者に対して後者を  
 0.5 ~ 2 倍モル、好ましくは 0.8 ~ 1.2 倍モルと  
 すればよい。

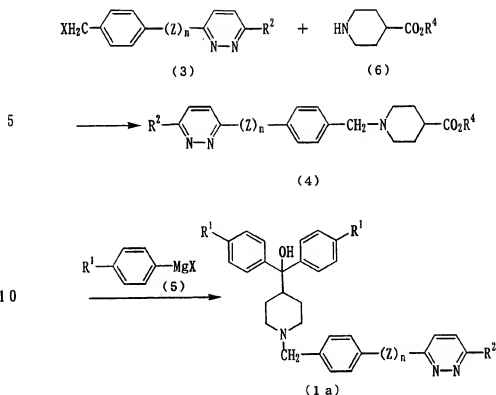
- 本反応は通常溶媒中で行われる。溶媒としては本反応に不活性なものである限り特に制限はなく、従来公知の溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族乃至脂環式炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、これらの2種以上の混合溶媒、これらの1種又は2種以上と水との混合溶媒等を挙げることができる。
- 本反応の反応系内には、塩基（触媒）を存在させることができる。塩基としては、従来公知のものを広く使用でき、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等を挙げることができる。これら塩基は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。塩基の使用量は特に制限されず、広い範囲から適宜選択で

きるが、ピペリンジン化合物（２）とベンジルハライド（３）との反応で生成するハロゲン化水素を捕捉できる量を用いるのがよい。通常ピペリンジン化合物（２）とベンジルハライド（３）との反応で生成するハロゲン化水素を丁度捕捉できる量（化学量論量）又はそれよりも過剰量、好ましくは化学量論量又はそれよりも１～５倍程度過剰な量とすればよい。尚、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を用いる場合は、これらを大過剰に用いて溶媒として兼用することもできる。

10 本反応は、通常－２０℃～使用される溶媒の沸点温度までの温度下に行われ、通常０．５～２４時間程度で終了する。

また、本発明のベンジルピペリンジン化合物（１a）は、下記の反応工程式－２に従い、ベンジルハライド（３）とイソニペコチン酸エステル（６）とを反応させてN－ベンジルイソニペコチン酸エステル（４）を得、次いで得られるN－ベンジルイソニペコチン酸エステル（４）とグリニャール試薬（５）とを反応させることにより製造できる。

## 反応工程式 - 2



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{X}$ 及び $n$ は上記に同じ。〕

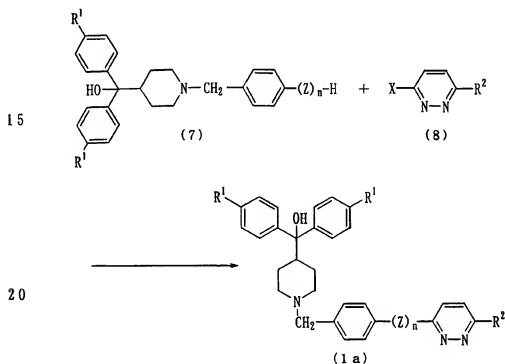
15      ベンジルハライド (3) とイソニコチン酸エステル  
 (6) との反応は、ピペリジン化合物 (2) とベンジル  
 ハライド (3) との反応と同様の反応条件下に行われる。

N-ベンジリソニコベチン酸エステル (4) とグリ  
 ニャール試薬 (5) との反応において、グリニャール試  
 20      薬 (5) の使用量は、通常該エステル (4) に対して 2  
 当量以上、好ましくは 2 ~ 5 当量とすればよい。本反応  
 は通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、ベン

ゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等を挙げることができる。これら溶媒は、1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。本反応は、  
 5 - 20℃～使用する溶媒の沸点温度までの温度下に行われ、通常0.5～24時間程度で終了する。

更に、本発明のベンジルピペリジン化合物(1a)は、下記反応工程式-3に従い、ピペリジン化合物(7)と  
 10 ピリダジン化合物(8)とを反応させることによって製造できる。

反応工程式-3





〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z$ 、 $X$ 及び $n$ は上記に同じ。〕

ピベリジン化合物（７）とピリダジン化合物（８）との反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、必要に応じて塩基及び／又は触媒の存在下に行われる。

- 5    ピベリジン化合物（７）とピリダジン化合物（８）との使用割合としては、特に限定されるものではなく、広い範囲内から適宜選択されるが、通常前者１モルに対して後者を０．５～５モル、好ましくは０．９～２モル程度使用するのがよい。
- 10    溶媒としては本反応に不活性なものであれば特に制限されず、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族乃至脂環式炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭
- 15    素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルホルムアミド、ジメチル
- 20    スルホキシド、これらの２種以上の混合溶媒、これらの１種又は２種以上と水との混合溶媒等を挙げることができる。

塩基としては、従来公知のものを広く使用でき、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩基は1種を単独で使用でき  
5 又は2種以上を併用できる。塩基は、ピペリジン化合物(7)とピリダジン化合物(8)との反応で生成するハロゲン化水素を捕捉するに足りる量で用いるのがよい。通常、化学量論量又はそれよりも過剰に用いることができるが、好ましくは化学量論量からその5倍程度過剰な  
10 量までの範囲内で用いるのがよい。

触媒としては、例えば18-クラウン-6等のクラウンエーテル類、テトラブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド等の四級アンモニウム塩が挙げられる。これら触媒は、1種を単独で使  
15 用でき又は2種以上を併用できる。触媒は、ピペリジン化合物(7)に対して通常0.00001~10当量、好ましくは0.0001~1当量用いるのがよい。

ピペリジン化合物(7)とピリダジン化合物(8)との反応は、通常-20℃から使用される溶媒の沸点温度  
20 までの温度範囲内で行うことができ、また、該反応は一般に0.5~24時間程度で完結する。

また、一般式(1)においてR<sup>2</sup>が塩素原子であるベン

5 ジルビペリジン化合物（1 a）に、アルコキシド、アルキルメルカプチド等の求核剤を反応させることにより、 $R^2$ が塩素原子以外である他のベンジルビペリジン化合物（1 a）に誘導することもできる。本反応も、ビペリジン化合物（2）とベンジルハライド（3）との反応と同様の反応条件下に行われる。

本発明のベンジルビペリジン化合物（1 a）を製造する際に使用される原料化合物のうち、ビペリジン化合物（2）及びビペリジン化合物（7）は公知化合物であり、  
10 例えば、米国特許第5, 569, 644号明細書、国際公開第96/36228号公報等に記載の方法に従って合成できる。

ベンジルハライド（3）は、公知の手段に従って製造できる。一般式（3）においてnが1であるベンジルハ  
15 ライド（3 a）、例えば、4-（6-クロロピリダジン-3-イルオキシ）ベンジルプロミド（一般式（3）において $R^2$ =塩素原子、X=臭素原子）は、p-クレゾールと3, 6-ジクロロピリダジンとを必要に応じて溶媒及び塩基の存在下で反応させることにより4-（6-クロ  
20 ロロピリダジン-3-イルオキシ）トルエンを得、これをN-ブロモコハク酸イミド等のハロゲン化剤で処理することにより製造できる。一般式（3）においてnが0

であるベンジルハライド (3b)、例えば、4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ベンジルプロミド(一般式(3)において $R^2$ =塩素原子、X=臭素原子)は、4-メチルアセトフェノンとグリオキサール酸とを反応させ、  
5 次いでヒドラジンで処理して4-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)トルエンを得、これをオキシ塩化リン等の塩素化剤と反応させて4-(6-クロロピリダジン-3-イル)トルエンを得、これをN-ブロモコハク酸イミド等のハロゲン化剤で処理することにより製造で  
10 きる。

グリニャール試薬(5)は商業的に入手できるか又はハロゲンベンゼン誘導体から当業者が周知の方法で容易に製造できる。

イソニベコチン酸エステル(6)及びピリダジン化合物(8)は商業的に入手できるか又は当業者が周知の方法で製造できる。

上記各方法で得られる本発明のベンジルピペリジン化合物(1a)は、例えば、濾過、溶媒抽出、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の通常の手段により、  
20 反応系から容易に単離精製できる。

本発明のベンジルピペリジン化合物(1a)は、例えば、m-クロロ過安息香酸等の有機過酸化物又は過酸化

水素等で容易にN-オキシドに変換され、また、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、マロン酸、フマル酸、シュウ酸等の有機酸等と容易に塩を形成することができる。

- 5     本発明のベンジルピペリジン化合物（１）は、例えば、殺虫剤の有効成分として使用できる。

- 本発明のベンジルピペリジン化合物（１）はそのまま殺虫剤として使用できるが、油剤、乳剤、水和剤、フロアブル剤、粒剤、粉剤、エアゾール、煙霧剤等の任意の
- 10   形態に製剤化して使用することもできる。この時、本発明のベンジルピペリジン化合物（１）の含有量は特に制限されず、製剤形態、対象害虫や作物の種類、害虫による被害の程度、施用場所、施用時期、施用方法、併用する薬剤（殺虫剤、殺線虫剤、殺ダニ剤、殺菌剤、除草剤、
- 15   植物成長調節剤、共力剤、土壌改良剤等）や肥料の使用量や種類等の種々の条件に応じて広い範囲から適宜選択できるが、通常殺虫剤全量の0.01～95重量％程度、好ましくは0.1～50重量％程度とすればよい。

- 本発明のベンジルピペリジン化合物（１）を含有する
- 20   殺虫剤を製剤化するに当たっては、従来公知の方法を適用することができる。例えば、ベンジルピペリジン化合物（１）と固体担体、液体担体、ガス状担体等の担体と

を混合し、必要に応じて界面活性剤、その他の製剤用補助剤を添加して、製剤化すればよい。

担体としてはこの分野で常用されるものをいずれも使用できる。

- 5 固体担体として、例えば、粘土類（カオリンクレイ、珪藻土、合成含水酸化珪素、ベントナイト、フバサミクレイ、酸性白土等）、タルク類、セラミック、その他の無機鉱物（セライト、石英、硫黄、活性炭、炭酸カルシウム、水和シリカ等）、化学肥料（硫安、磷安、硝安、
- 10 尿素、塩安等）等の微粉末、粒状物等を挙げることができ

- 液体担体としては、例えば、水、アルコール類（メタノール、エタノール等）、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トル
- 15 エン、キシレン、エチルベンゼン、メチルナフタレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、シクロヘキサン、灯油、軽油等）、エステル類（酢酸エチル、酢酸ブチル等）、ニトリル類（アセトニトリル、イソブチロニトリル等）、エーテル類（ジイソプロピルエーテル、ジオキサン等）、
- 20 酸アミド類（N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、ジ

メチルスルホキシド、大豆油、綿実油等の植物油等を挙げることができる。

ガス状担体即ち噴射剤としては、例えば、ブタンガス、LPG（液化石油ガス）、ジメチルエーテル、炭酸ガス  
5 等を挙げることができる。

界面活性剤としては、例えば、アルキル硫酸エステル類、アルキルスルホン酸塩、アルキルアリールスルホン酸塩、アルキルアリールエーテル類及びそのポリオキシエチレン化物、ポリエチレングリコールエーテル類、多  
10 価アルコールエステル類、糖アルコール化合物等を挙げることができる。

製剤用補助剤としては、例えば、カゼイン、ゼラチン、多糖類（でんぶん粉、アラビアガム、セルロース化合物、アルギン酸等）、リグニン化合物、ペントナイト、糖類、  
15 合成水溶性高分子（ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸類等）等の固着剤、PAP（酸性リン酸イソプロピル）、BBH（2，6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール）、BHA（2-tert-ブチル-4-メトキシフェノールと3  
20 -tert-ブチル-4-メトキシフェノールとの混合物）、植物油、鉱物油、脂肪酸とそのエステル等の安定剤等を挙げることができる。

このようにして得られる本発明殺虫剤の製剤は、そのまま使用してもよく又は水等で希釈して用いてもよい。また、他の殺虫剤、殺線虫剤、殺ダニ剤、殺菌剤、除草剤、植物成長調節剤、共力剤、土壌改良剤、動物用飼料  
5 等と混合して用いてもよく、又は混合せずに同時に用いることもできる。

本発明の殺虫剤を農園芸用とする場合、その施用量は特に制限されず、有効成分濃度、製剤形態、対象害虫や作物の種類、害虫による被害の程度、施用場所、施用時  
10 期、施用方法、併用する薬剤（殺虫剤、殺線虫剤、殺ダニ剤、殺菌剤、除草剤、植物成長調節剤、共力剤、土壌改良剤等）や肥料の使用量や種類等の種々の条件に応じて広い範囲から適宜選択できるが、本発明のベンジルピ  
ベリジン化合物（１）の量が通常  $100\text{ m}^2$  当り  
15  $0.001 \sim 100\text{ g}$  程度とすればよい。また、乳剤、水和剤、フロアブル剤等を水で希釈して用いる場合は、本発明のベンジルピベリジン化合物（１）の施用濃度は通常  $0.1 \sim 1000\text{ ppm}$  程度、好ましくは  $1 \sim 500\text{ ppm}$  程度とすればよい。粒剤、粉剤等は希釈す  
20 ることなく製剤のまま施用される。

本発明の農園芸用殺虫剤は、例えば、下記の害虫の防除に適用できる。



- 半翅目：ツマグロヨコバイ、チャノミドリヒメヨコバイ、セジロウンカ、トビイロウンカ、ヒメトビウンカ、ホソヘリカメムシ、ミナミアオカメムシ、ナシグンバイ、オンシツコナジラミ、タバココナジラミ、シルバーリーフ
- 5 コナジラミ、ワタアブラムシ、モモアカアブラムシ、コナカイガラムシ類、ヤノカネカイガラムシ、クワシロカイガラムシ、ウスミドリメクラガメ、チャバネアオカメムシ、クモヘリカメムシ、ホソヘリカメムシ、トゲシラホシカメムシ等
- 10 鱗翅目：キンモンホソガ、チャノホソガ、コナガ、ワタミガ、チャノコカクモンハマキ、リンゴコカクモンハマキ、チャハマキ、ギンモンハモグリガ、ミカンハモグリガ、マメシンクイガ、モモシンクイガ、コブノメイガ、ニカメイガ、アワノメイガ、ヨトウガ、アワヨトウ、ハ
- 15 スモンヨトウ、ナシヒメシンクイ、イチモンジセセリ、モンシロチョウ、アゲハ、オオタバコガ、ヤガ、ヨモギエダシャク等
- 鞘翅目：ドウガネブイブイ、マメコガネ、イネゾウムシ、イネミズゾウムシ、イネクビホソハムシ、キスジノミハムシ、ヒメマルカツオブシムシ、コクヌスト、コクゾウムシ、ニジウヤホシテントウ、アズキゾウムシ、マツ
- 20 ノマダラカミキリ、ウリハムシ等

膜翅目：カブラハバチ、ルリチュウレンジ等

双翅目：ネッタイエカ、ネッタイシマカ、マメハモグリバエ、ダイズサヤタマバエ、タネバエ、イエバエ、ウリミバエ、イネハモグリバエ、キンバエ等

5 隠翅目：ヒトノミ、イヌノミ等

総翅目：チャノキイロアザミウマ、ネギアザミウマ、ミナミキイロアザミウマ、ミカンキイロアザミウマ、イネアザミウマ、ヒラズハナアザミウマ等

シラミ目：コロモジラミ、ケジラミ等

10 チャタテムシ目：コチャタテ、ヒラタチャタテ等

直翅目：ケラ、トノサマバッタ、コバネイナゴ、チャバネゴキブリ、クロゴキブリ等

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に参考例、製造例、製剤例及び試験例を挙げ、本

15 発明を具体的に説明する。

#### 参考例 1

4-（6-クロロピリダジン-3-イルオキシ）ベンジルクロリドの製造

水素化ナトリウム（60%油性）6.3g（0.16  
20 モル）を乾燥ジメチルホルムアミド100mlに懸濁させ、冷却攪拌下、乾燥ジメチルホルムアミド50mlに溶かしたp-クレゾール16.2g（0.15モル）を

滴下した。30分間室温で攪拌後、溶液を再び冷却し、  
3, 6-ジクロロピリダジン2.4g (0.15モル)  
を少しずつ加えた。室温で2時間攪拌後、反応液を氷水  
中に注ぎ込み、析出した結晶を濾別した。粗結晶をエタ  
5 ノールから再結晶化することにより、無色結晶として3  
-クロロ-6-(4-メチルフェノキシ)ピリダジン  
3.1gを得た(収率94%)。

融点110~111℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.4 (3H,  
10 s), 7.0 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.1  
(2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.2 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.5 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ )  
3-クロロ-6-(4-メチルフェノキシ)ピリダジ  
ン3.0g (13.6ミリモル)、N-クロロコハク酸  
15 イミド2.27g (17.1ミリモル)、過酸化ベンゾ  
イル0.33g (1.36ミリモル)及び四塩化炭素  
50mlの混合物を2時間加熱還流した。反応液を冷却  
後、不溶物を濾過で除き、濾液を水、飽和炭酸水素ナト  
リウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグ  
20 ネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶を  
ヘキサン/酢酸エチルから再結晶化することにより、無  
色結晶として、標題の目的物2.1gを得た(収率60

%)。

融点 89 ~ 90 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.6 (2H, s), 7.2 (3H, m), 7.4 (3H, m)

5 参考例 2

4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ベンジルプロミドの製造

- 4-メチルアセトフェノン 30 g (0.224 モル) にグリオキシル酸一水和物 42 g (0.457 モル) を  
10 加え、120 °C で 15 時間攪拌した。反応液を冷却後、エタノール 200 ml 及び濃硫酸 20 ml を加え、加熱還流した。反応液を半量まで減圧濃縮し、水 300 ml を加え、酢酸エチル 500 ml で抽出した。酢酸エチル抽出液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、得られた残  
15 渣にエタノール 100 ml 及びヒドラジン一水和物 30 g (0.6 モル) を加え、2 時間還流した。反応液を冷却し、析出した結晶を濾取し、黄色結晶として 3-ヒドロキシ-6-ポートリルピリダジン 14 g を得た (収率 34%)。

20 融点 213 ~ 216 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.4 (3H, s), 7.1 (1H, d,  $J = 9 \text{ Hz}$ ), 7.2 -

7. 4 (2 H, m), 7. 7 - 7. 9 (3 H, m)

3-ヒドロキシ-6-ポートリルピリダジン 1.0 g

(5.4 ミリモル) をオキシ塩化リン 50 ml に加え、

80 °C で 1 時間攪拌し、更に 3 時間加熱還流した。反応

5 液を減圧濃縮し、得られた残渣を水中に注ぎ込み、酢酸

エチル 300 ml で抽出した。酢酸エチル抽出液を無水

硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、得られた残

渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エ

チル = 4 / 1) で精製し、更にヘキサン/酢酸エチルか

10 ら再結晶化することにより、無色結晶として 3-クロロ

-6-ポートリルピリダジン 4.0 g を得た (収率 36

%)。

融点 148 ~ 151 °C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm / CDCl<sub>3</sub>) : 2. 4 (3 H,

15 s), 7. 3 (2 H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 5

(1 H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 8 (1 H, d, J

= 9. 0 Hz), 8. 0 (2 H, d, J = 8. 0 Hz)

3-クロロ-6-ポートリルピリダジン 3.0 g

(14.7 ミリモル)、N-ブロモコハク酸イミド

20 3.13 g (17.6 ミリモル)、過酸化ベンゾイル

0.36 g 及び四塩化炭素 50 ml の混合物を 3 時間加

熱還流した。反応液を冷却後、不溶物を濾過で除き、濾

液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、酢酸エチル／ヘキサンから再結晶化することにより、無色結晶として標題の目的物 3. 0 g を得た（収率 5 7 2 %）。

融点 1 4 0 ~ 1 5 0 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$ ) : 4. 6 (2 H, s), 7. 6 (3 H, m), 7. 8 (1 H, d,  $J = 8. 9 \text{ Hz}$ ), 8. 1 (2 H, d,  $J = 8. 3 \text{ Hz}$ )

#### 10 参考例 3

N- [4- (ピリダジン-3-イルオキシ) ベンジル] イソニベコチン酸エチルの製造

4- (6-クロロピリダジン-3-イルオキシ) ベンジルクロリド 2. 55 g (10 ミリモル)、イソニベコチン酸エチル 1. 57 g (10 ミリモル) 及び炭酸カリウム 1. 52 g (11 ミリモル) をアセトニトリル 50 ml に懸濁させ、2 日間還流下攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 2 / 1 ~ 1 / 4）で精製し、無色結晶として N- [4- (6-クロロピリダジン-3-イルオキシ) ベンジル] イソニベコチン酸エチル 3. 16 g を得た（収率 84 %）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm/ $\text{CDCl}_3$ ) : 1. 3 (3 H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1. 6 - 2. 0 (4 H, m), 2. 0 - 2. 1 (2 H, m), 2. 2 - 2. 3 (1 H, m), 2. 8 - 2. 9 (2 H, m), 3. 5 (2 H, s),  
5 4. 1 (2 H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 7. 1 - 7. 2 (3 H, m), 7. 4 (2 H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7. 5 (1 H, d,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ )

N - [4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イルオキシ) ベンジル] イソニベコチン酸エチル 1. 0 g (2. 7 ミ  
10 リモル) 及び水酸化ナトリウム 0. 11 g (2. 7 ミリモル) をメタノール 10 ml に溶かし、10% パラジウムカーボンを触媒量加え、水素雰囲気下で反応が完結するまで攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル 50 ml を加え、水、飽  
15 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮して、無色結晶として標題の目的物 0. 94 g を得た (定量的)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm/ $\text{CDCl}_3$ ) : 1. 3 (3 H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1. 6 - 2. 0 (4 H, m),  
20 2. 0 - 2. 1 (2 H, m), 2. 2 - 2. 3 (1 H, m), 2. 8 - 2. 9 (2 H, m), 3. 5 (2 H, s), 4. 1 (2 H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 7. 1 - 7. 2

(3 H, m), 7.4 (2 H, d,  $J = 8.5$  Hz),  
7.4 - 7.5 (1 H, m), 8.9 (1 H, d)

#### 参考例 4

4-(6-メタンスルホニルピリダジン-3-イルオキシ)  
5 シ)ベンジルプロミドの製造

3-クロロ-6-(4-メチルフェノキシ)ピリダジン  
1.0 g (4.55 ミリモル)及びチオ尿素 0.45  
g (5.91 ミリモル)をエタノール 10 ml に溶かし、  
2 時間加熱還流した。水酸化ナトリウム 0.4 g (10  
10 ミリモル)を加え、室温で 30 分間攪拌した後、ヨウ化  
メチル 0.71 g (5.0 ミリモル)を加えて 15 時間  
攪拌した。反応液を水中に注ぎ込み、析出した結晶を濾  
別して、無色結晶として 4-(6-メチルチオピリダジ  
ン-3-イルオキシ)トルエン 0.95 g を得た (収率  
15 89%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.35 (3 H,  
s), 2.65 (3 H, s), 6.90 - 7.30 (6  
H, m)。

4-(6-メチルチオピリダジン-3-イルオキシ)  
20 トルエン 0.95 g (4.1 ミリモル)をクロロホルム  
30 ml に溶かし、冷却攪拌下、m-クロロ過安息香酸  
1.4 g (8.2 ミリモル)を加え、室温で 2 日間攪拌



した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮して、無色結晶として4-(6-メタンスルホニルピリダジン-3-イルオキシ)トルエン0.81 g  
5 を得た(収率83%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm/ $\text{CDCl}_3$ ): 2.38 (3H, s), 3.38 (3H, s), 7.10 (2H, d,  $J = 8.35$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.35$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 9.20$  Hz),  
10 8.13 (1H, d,  $J = 9.20$  Hz)

4-(6-メタンスルホニルピリダジン-3-イルオキシ)トルエン0.81 g (3.4ミリモル)、N-ブ  
ロモこはく酸イミド0.74 g (4.1ミリモル)、触媒量の過酸化ベンゾイル及び四塩化炭素30 mlの混合  
15 物を3時間加熱還流した。反応液を冷却後、不溶物を濾過で除き、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮して、茶色結晶として標題の目的物0.75 g  
を得た(収率63%)。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm/ $\text{CDCl}_3$ ): 3.38 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.0-8.2 (6H, m)

## 製造例 1

N-〔4-(6-クロロピリダジン-3-イルオキシ)ベンジル〕-4-[ビス(4-トリフルオロメトキシフェニル)ヒドロキシメチル]ピペリジン(化合物6)の

## 5 製造

4-[ビス(4-トリフルオロメトキシフェニル)ヒドロキシメチル]ピペリジン塩酸塩 0.50 g (1.1 ミリモル)、4-(6-クロロピリダジン-3-イルオキシ)ベンジルクロリド 0.27 g (1.1 ミリモル) 10 及び炭酸カリウム 0.32 g (2.3 ミリモル)をアセトニトリル 20 ml に懸濁させ、15 時間還流下撹拌した。反応液を冷却後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 2/1)で精製し、標題の目的物 15 0.62 g を不定形固体として得た(収率 89%)。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm / CDCl<sub>3</sub>) : 1.3-1.5 (4 H, m), 1.9-2.1 (2 H, m), 2.2 (1 H, bs), 2.3-2.5 (1 H, m), 2.9 (2 H, m), 3.5 (2 H, s), 7.0-7.2 (7 H, m), 7.3 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.4-7.6 (5 H, m)

## 製造例 2

N-〔4-（ピリダジン-3-イルオキシ）ベンジル〕  
-4-〔ビス（4-トリフルオロメチルフェニル）ヒド  
ロキシメチル〕ピペリジン（化合物15）の製造

4-ブロモベンゾトリフルオリド 2.37 g（11ミ  
5 リモル）とマグネシウム 0.28 g（12ミリモル）か  
ら調製したグリニャール試薬の乾燥テトラヒドロフラン  
溶液 10 ml に、冷却攪拌下、乾燥テトラヒドロフラン  
10 ml に溶かした N-〔4-（ピリダジン-3-イル  
オキシ）ベンジル〕イソニペコチン酸エチル 0.90 g  
10 （2.6ミリモル）を滴下した。室温で1時間攪拌した  
後、15時間加熱還流した。反応液を冷却後、セライト  
濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグ  
ラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／1）で  
精製し、標題の目的物 0.63 g を不定形固体として得  
15 た（収率 41％）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.3-1.6  
(4H, m), 2.0-2.1 (3H, m), 2.4-  
2.6 (1H, m), 3.0 (2H, m), 3.5 (2  
H, s), 7.1-7.2 (3H, m), 7.3 (2H,  
20 d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.5 (1H, m), 7.5-  
7.7 (8H, m), 8.9 (1H, m)

製造例 3

N- [4- (6-メタンスルホニルピリダジン-3-イルオキシ) ベンジル] -4- [ビス (4-トリフルオロメチルフエニル) ヒドロキシメチル] ピペリジン (化合物 20) の製造

- 5     4- [ビス (4-トリフルオロメチルフエニル) ヒドロキシメチル] ピペリジン塩酸塩 0.72 g (1.6 ミリモル)、4- (6-メタンスルホニルピリダジン-3-イルオキシ) ベンジルブロミド 0.75 g (2.2 ミリモル) 及び炭酸カリウム 0.6 g (4.4 ミリモル)
- 10    をアセトニトリル 20 ml に懸濁させ、1.5 時間還流下攪拌した。反応液を水 30 ml に注ぎ込み、ジエチルエーテル 30 ml で 2 回抽出した。合わせたエーテル抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧下留去した。
- 15    得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/1) で精製し、不定形固体として標題の目的物 0.73 g を得た (収率 6.7%)
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.4 - 1.7 (4 H, m), 1.9 - 2.2 (2 H, m), 2.4 (1 H, s), 2.5 (1 H, m), 3.0 (2 H, m),
- 20    3.4 (3 H, s), 3.5 (2 H, s), 7.1 (2 H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.4 (2 H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.4 (1 H, d,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ ),

7. 5 - 7. 7 (8 H, m), 8. 2 (1 H, d, J =  
9. 1 Hz)

#### 製造例 4

N - [4 - (p - トリルピリダジン - 3 - イルオキシ)  
5 ベンジル] - 4 - [ビス(4 - トリフルオロメトキシフ  
ェニル)ヒドロキシメチル]ピペリジン(化合物番号  
14)の製造

N - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - [ビス(4 -  
トリフルオロメトキシフェニル)ヒドロキシメチル]ピ  
10 ペリジン 0. 54 g (1. 0 ミリモル)、3 - クロロ -  
6 - (p - トリル)ピリダジン 0. 20 g (1. 0 ミリ  
モル)、炭酸カリウム 0. 14 g (1. 0 ミリモル) 及  
び 18 - クラウン - 6 0. 03 g (0. 11 ミリモル)  
を乾燥ジメチルスルホキシド 10 ml に懸濁させ、

15 130℃で15時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エ  
チル 60 ml で希釈し、100 ml の水で3回洗浄、更  
に飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾  
燥した。溶媒を減圧下、留去した後、得られた残渣をシ  
リカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル =  
20 4/1 ~ 2/1)で精製し、不定形固体として標題の目  
的物 0. 35 g を得た(収率 49%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$ ): 1. 4 - 1. 5

(4 H, m), 1. 9 - 2. 1 (2 H, m), 2. 2  
(1 H, m), 2. 3 - 2. 5 (1 H, m), 2. 4  
(3 H, s), 3. 0 (2 H, m), 3. 5 (2 H, s),  
7. 1 - 7. 4 (1 1 H, m), 7. 5 (4 H, m),  
5 7. 8 (1 H, d, J = 9. 2 H z), 7. 9 (2 H,  
d, J = 8. 2 H z)

#### 製造例 5

N - [4 - (6 - メチルチオピリダジン - 3 - イルオキシ) ベンジル] - 4 - [ビス (4 - トリフルオロメチル  
10 フェニル) ヒドロキシメチル] ピペリジン (化合物 19)  
の製造

4 - [ビス (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ヒ  
ドロキシメチル] ピペリジン塩酸塩の代わりに 4 - [ビ  
ス (4 - トリフルオロメチルフェニル) ヒドロキシメチ  
15 ル] ピペリジン塩酸塩を用いる以外は製造例 1 と同様に  
して、N - [4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イルオ  
キシ) ベンジル] - 4 - [ビス (4 - トリフルオロメチ  
ルフェニル) ヒドロキシメチル] ピペリジンを得た。

上記で得られた N - [4 - (6 - クロロピリダジン -  
20 3 - イルオキシ) ベンジル] - 4 - [ビス (4 - トリフ  
ルオロメチルフェニル) ヒドロキシメチル] ピペリジン  
0. 8 g (1. 3 ミリモル) 及びメチルメルカプタンナ

トリウム塩 0.18 g (2.6 ミリモル) を乾燥テトラ  
 ヒドロフラン 30 ml に懸濁させ、4 時間還流下、攪拌  
 した。反応液に水 30 ml を加え、酢酸エチル 30 ml  
 で 2 回抽出した。合わせた酢酸エチル抽出液を飽和食塩  
 5 水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶  
 媒を減圧下で留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロ  
 マトグラフィー (ベンゼン/酢酸エチル = 1/2) で  
 精製し、不定形固体として標題の目的物 0.3 g を得た  
 (収率 37%)。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.4 - 1.6  
 (4H, m), 1.8 (1H, bs), 2.0 -  
 2.1 (2H, m), 2.5 (1H, m), 2.6 (3  
 H, s), 2.9 - 3.0 (2H, m), 3.5 (2H,  
 s), 7.0 (1H, d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ), 7.1  
 15 (2H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.2 - 7.3 (3H,  
 m), 7.5 (4H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ), 7.6  
 (4H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ )

#### 製造例 6

N - [4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イルオキシ)  
 20 ベンジル] - 4 - [ビス (4 - トリフルオロメトキシフ  
 ェニル) ヒドロキシメチル] ピペリジン N - オキシド  
 (化合物 7) の製造

N-〔4-(6-クロロピリダジン-3-イルオキシ)ベンジル〕-4-[ビス(4-トリフルオロメトキシフェニル)ヒドロキシメチル]ピペリジン 0.65 g (1  
5 ミリモル)を塩化メチレン 30 ml に溶解し、冷却攪拌  
下、m-クロロ過安息香酸 0.22 g (1.25 ミリモ  
ル)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液を10%水  
酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗  
10 結晶をヘキサン/酢酸エチルで洗浄、乾燥後、無色結晶  
として標題の目的物 0.45 g を得た (収率 67%)。

融点 197 ~ 198 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{CDCl}_3$  /  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  
1.2 - 1.4 (2H, m), 2.0 (1H, bs),  
2.4 (1H, m), 2.8 - 2.9 (2H, m),  
15 3.0 - 3.2 (2H, m), 3.2 - 3.3 (2H,  
m), 4.4 (2H, s), 7.0 - 7.1 (4H, m),  
7.2 - 7.3 (3H, m), 7.5 - 7.7 (7H,  
m)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm /  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.9 -  
20 1.0 (2H, m), 2.1 - 2.3 (2H, m),  
2.5 - 2.6 (1H, m), 2.8 - 2.9 (2H,  
m), 3.0 - 3.2 (2H, m), 4.2 (2H, s),



6. 7 (1 H, b s), 7. 1 - 7. 2 (6 H, m),  
 7. 5 - 7. 6 (7 H, m), 7. 9 (1 H, d, J =  
 9. 2 Hz)

#### 製造例 7

5 N - [4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イルオキシ)  
 ベンジル] - 4 - [ビス (4 - トリフルオロメトキシフ  
 ェニル) ヒドロキシメチル] ピペリジン フマル酸塩  
 (化合物 10) の製造

N - [4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イルオキシ)  
 10 ベンジル] - 4 - [ビス (4 - トリフルオロメトキシフ  
 ェニル) ヒドロキシメチル] ピペリジン 0. 3 g  
 (0. 46 ミリモル)、フマル酸 0. 053 g  
 (0. 46 ミリモル) 及び脱水エタノール 30 ml の混  
 合物を 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、更  
 15 に五酸化リン上で 3 時間減圧乾燥することにより、無色  
 結晶として標題の目的物 0. 35 g を得た (定量的)。

融点 119 ~ 120 °C、分解

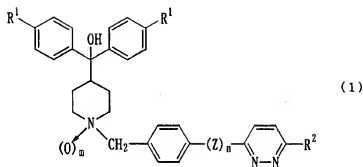
<sup>1</sup>H - NMR (δ ppm / DMSO - d<sub>6</sub>) : 1. 2 (2  
 H, m), 1. 5 (2 H, m), 2. 2 (2 H, m),  
 20 2. 6 (1 H, m), 2. 9 (2 H, m), 3. 6 (2  
 H, s), 6. 6 (2 H, s), 7. 2 (2 H, d, J  
 = 7. 8 Hz), 7. 3 (4 H, d, J = 8. 5 Hz),

7. 4 (2 H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7. 5 (1 H, d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ), 7. 6 (4 H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 8. 0 (1 H, d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ )

上記製造例に示したいずれかの方法に準じて製造した  
5 化合物及びその物理化学的性質を表 1 に示す。また、表 1 に示す各化合物の NMR スペクトルデータを表 2 に示す。

なお、各化合物の NMR スペクトルデータの測定には、  
基準物質としてテトラメチルシラン (TMS) を用いた。  
10 化合物番号 7 及び化合物番号 10 の化合物の測定には溶媒として DMSO-d<sub>6</sub> を用いた。また、化合物番号 7 及び化合物番号 17 の化合物の測定には、これらの化合物を CDCl<sub>3</sub> に懸濁させ、更に数滴の DMSO-d<sub>6</sub> を加えて透明溶液にして、NMR スペクトルの測定に供した。  
15 上記以外の化合物の測定には溶媒として CDCl<sub>3</sub> を用いた。

表 1



No.	R¹	R²	(Z) <sub>n</sub>	m	融点(℃)
1	CF <sub>3</sub> O	OH	—	0	120—125
2	CF <sub>3</sub> O	OCH <sub>3</sub>	—	0	不定形固体
3	CF <sub>3</sub> O	SCH <sub>3</sub>	—	0	不定形固体
4	CF <sub>3</sub> O	Cl	—	0	105—108
5	CF <sub>3</sub> O	H	0	0	不定形固体
8	CF <sub>3</sub> O	Cl	0	0	塩酸塩 123—132
9	CF <sub>3</sub> O	Br	0	0	不定形固体
11	CF <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	0	0	不定形固体
12	CF <sub>3</sub> O	OCH <sub>3</sub>	0	0	不定形固体
13	CF <sub>3</sub> O	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	0	0	不定形固体
16	CF <sub>3</sub>	Cl	0	0	105—108
17	CF <sub>3</sub>	Cl	0	1	N-オキシド 192—195
18	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0	0	不定形固体
21	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	0	不定形固体
22	CF <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	0	0	134—137
23	F	Cl	0	0	85—87
24	Cl	Cl	0	0	不定形固体
25	CH <sub>3</sub>	Cl	0	0	不定形固体
26	CH <sub>3</sub> O	Cl	0	0	不定形固体

表 2

No.	<sup>1</sup> H-NMR (δ ppm, CDCl <sub>3</sub> )
5	1 1. 4-1. 7 (4H, m), 1. 9-2. 1 (2H, m), 2. 4 (1H, m), 2. 9 (1H, bs), 3. 0 (2H, m), 3. 6 (2H, s), 7. 0 (1H, d, J=9. 3 Hz), 7. 1 (4H, d, J=8. 6 Hz), 7. 3 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 5 (4H, d, J=8. 6 Hz), 7. 7 (3H, m)
10	2 1. 4-1. 6 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m), 2. 4 (1H, m), 2. 7 (1H, bs), 2. 9 (2H, m), 3. 6 (2H, s), 4. 2 (3H, s), 7. 0 (1H, d, J=9. 2 Hz), 7. 1 (4H, d, J=8. 2 Hz), 7. 4 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 5 (4H, d, J=8. 2 Hz), 7. 7 (1H, d, J=9. 2 Hz), 7. 9 (2H, d, J=8. 3 Hz)
15	3 1. 4-1. 6 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m), 2. 2-2. 5 (2H, m), 2. 8 (3H, s), 3. 0 (2H, s), 3. 6 (2H, s), 7. 1 (4H, d, J=8. 7 Hz), 7. 3-7. 5 (7H, m), 7. 6 (1H, d, J=9. 1 Hz), 8. 0 (2H, d, J= 8. 2 Hz)
20	4 1. 4-1. 5 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m), 2. 2 (1H, bs), 2. 4-2. 6 (1H, m), 2. 9 (2H, m), 3. 6 (2H, s), 7. 1 (4H, d, J=8. 2 Hz), 7. 4-7. 5 (6H, m), 7. 5 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 8 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 0 (2H, d, J=8. 3 Hz)

表 2 (続き)

No.	<sup>1</sup> H-NMR (δ ppm, CDCl <sub>3</sub> )
5	1. 4-1. 6 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m), 2. 2 (1H, bs), 2. 3-2. 5 (1H, m), 2. 9-3. 0 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 7. 1-7. 2 (7H, m), 7. 3 (2H, d, J= 8. 5 Hz), 7. 4-7. 5 (5H, m), 8. 9 (1H, m)
10	1. 5-1. 7 (2H, m), 2. 3-2. 5 (2H, m), 2. 6 (1H, m), 2. 7-2. 8 (2H, m), 3. 4-3. 5 (2H, m), 4. 0 (1H, s), 4. 2 (2H, s), 7. 1 (4H, d, J=8. 2 Hz), 7. 2 (3H, m), 7. 5-7. 7 (7H, m)
15	1. 4-1. 5 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m), 2. 2 (1H, bs), 2. 3-2. 4 (1H, m), 2. 9 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 7. 0 (1H, d, J=9. 1 Hz), 7. 1 (6H, m), 7. 3 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 4 (4H, d, J=8. 8 Hz), 7. 6 (1H, d, J=9. 1 Hz)
20	1. 4-1. 5 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m), 2. 2 (1H, bs), 2. 3-2. 4 (1H, m), 2. 6 (3H, s), 2. 9-3. 0 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 7. 0-7. 2 (7H, m), 7. 3-7. 4 (3H, m), 7. 5 (4H, d, J=8. 8 Hz)

表 2 (続き)

No.	$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$ ppm, $\text{CDCl}_3$ )
5	<p>12</p> <p>1. 4-1. 5 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m),  2. 2 (1H, bs), 2. 3-2. 4 (1H, m),  2. 9 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 4. 0 (3H, s),  7. 0 (1H, d, <math>J=9.3\text{ Hz}</math>), 7. 1-7. 2  (7H, m), 7. 3 (2H, d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>),  7. 5 (4H, d, <math>J=8.8\text{ Hz}</math>)</p>
10	<p>13</p> <p>1. 4-1. 5 (4H, m), 1. 9-2. 1 (2H, m),  2. 2 (1H, bs), 2. 3-2. 4 (1H, m),  2. 9-3. 0 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 4. 8  (2H, q, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>), 7. 0-7. 2 (7H, m),  7. 2 (1H, d, <math>J=9.3\text{ Hz}</math>), 7. 3 (2H, d,  <math>J=8.5\text{ Hz}</math>), 7. 5 (4H, d, <math>J=8.8\text{ Hz}</math>)</p>
15	<p>16</p> <p>1. 4-1. 6 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m),  2. 4 (1H, bs), 2. 5 (1H, m), 3. 0 (2H, m),  3. 5 (2H, s), 7. 1-7. 2 (3H, m), 7. 3  (2H, d, <math>J=8.4\text{ Hz}</math>), 7. 5 (1H, d, <math>J=</math>  9. 2Hz), 7. 5-7. 7 (8H, m)</p>
20	<p>17</p> <p>1. 2-1. 3 (2H, m), 2. 3-2. 5 (2H, m),  2. 7-2. 8 (1H, m), 3. 0-3. 1 (2H, m),  4. 4 (2H, s), 6. 4 (1H, bs), 7. 2 (2H,  d, <math>J=8.5\text{ Hz}</math>), 7. 5 (1H, d, <math>J=9.2\text{ Hz}</math>),  7. 6 (4H, d, <math>J=8.3\text{ Hz}</math>), 7. 65 (2H, d,  <math>J=8.5\text{ Hz}</math>), 7. 7 (4H, d, <math>J=8.3\text{ Hz}</math>),  7. 8 (1H, d, <math>J=9.2\text{ Hz}</math>)</p>

表 2 (続き)

No.	$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$ ppm, $\text{CDCl}_3$ )
5	1. 4-1. 6 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m), 2. 3 (1H, bs), 2. 4-2. 5 (1H, m), 2. 9-3. 0 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 4. 0 18 (3H, s), 7. 0 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7. 1 (3H, m), 7. 3 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 5 (4H, d, $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 6 (4H, d, $J=8.6\text{ Hz}$ )
10	1. 4-1. 6 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m), 2. 3 (1H, bs), 2. 5 (1H, m), 2. 9 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 4. 0 (3H, s), 7. 1 (2H, d, 21 $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 2 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7. 3 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 56 (4H, d, $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 59 (4H, d, $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8. 2 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$ )
15	1. 4-1. 6 (4H, m), 2. 0-2. 2 (2H, m), 2. 4-2. 6 (2H, m), 3. 0 (2H, m), 3. 5 22 (2H, s), 5. 7 (1H, bs), 7. 1 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 3 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7. 4 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 4-7. 6 (8H, m), 7. 8 (1H, bs), 8. 3 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$ )
20	1. 4-1. 6 (4H, m), 2. 0-2. 1 (2H, m), 2. 2 (1H, bs), 2. 3-2. 4 (1H, m), 23 2. 9 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 7. 0 (4H, m), 7. 1 (3H, m), 7. 3 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 4 (4H, m), 7. 5 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$ )

表 2 (続き)

No.	$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$ ppm, $\text{CDCl}_3$ )
5 24	1. 3-1. 5 (4H, m), 1. 9-2. 1 (2H, m), 2. 2 (1H, bs), 2. 3-2. 4 (1H, m), 2. 9 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 7. 1-7. 2 (3H, m), 7. 2-7. 5 (10H, m), 7. 5 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$ )
25	1. 4-1. 6 (4H, m), 1. 9-2. 1 (3H, m), 2. 3 (6H, s), 2. 4 (1H, m), 2. 9 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 7. 0-7. 2 (7H, m), 7. 3 (6H, m), 7. 5 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$ )
10 26	1. 3-1. 6 (4H, m), 1. 9-2. 0 (2H, m), 2. 2 (1H, bs), 2. 2-2. 4 (1H, m), 2. 9 (2H, m), 3. 5 (2H, s), 3. 7 (6H, s), 6. 8 (4H, d, $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 1 (3H, m), 7. 3-7. 4 (6H, m), 7. 4 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$ )

15 次に製剤例を示す。なお、単に「部」とあるのは重量部を意味する。

#### 製剤例 1

本発明化合物の各々 10 部を、ソルベッソ 150  
45 部及び N-メチルピロリドン 35 部に溶解し、これ  
20 にソルポール 3005 X (東邦化学製乳化剤) 10 部を  
加え、攪拌混合して各々の 10% 乳剤を得た。



## 製剤例 2

本発明化合物の各々 20 部を、ラウリル硫酸ナトリウム 2 部、リグニンスルホン酸ナトリウム 4 部、合成含水酸化珪素微粉末 20 部及びクレー 54 部を混合した中に  
5 加え、ジュースミキサーで攪拌混合して 20 % 水和剤を得た。

## 製剤例 3

本発明化合物の各々 5 部に、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム 2 部、ベントナイト 10 部及びクレー  
10 83 部を加え十分攪拌混合した。適当量の水を加え、更に攪拌し、造粒機で造粒し、通風乾燥して 5 % 粒剤を得た。

## 製剤例 4

本発明化合物の各々 1 部を適当量のアセトンに溶解し、  
15 これに合成含水酸化珪素微粉末 5 部、酸性リン酸イソプロピル (PAP) 0.3 部及びクレー 93.7 部を加え、ジュースミキサーで攪拌混合し、アセトンを蒸発除去して 1 % 粉剤を得た。

## 製剤例 5

20 本発明化合物の各々 20 部とポリオキシエチレントリスチリルフェニルエーテルリン酸エステルトリエタノールアミン 3 部、ローダシル (RHODORSIL) 426R 0.2

部を含む水 20 部を混合しダイノミルを用いて湿式粉碎後、プロピレングリコール 8 部、キサンタンガム 0.32 部を含む水 60 部と混合し 20 % 水中懸濁液を得た。

- 5 次 に 本 発 明 化 合 物 が、 殺 虫 剤 の 有 効 成 分 と し て 有 用 で ある こと を 試 験 例 に よ り 示 す。

#### 試 験 例 1

##### ハスモンヨトウに対する殺虫試験

- 試 験 化 合 物 の メ タ ノ ール 溶 液 に ソ ル ボ ール 355 ( 東  
10 邦 化 学 ( 株 ) 製 ) 水 溶 液 ( 100 ppm ) を 加 え て 薬 液  
( 200 ppm ) を 調 製 し、 この 薬 液 を キ ャ ベ ツ 葉 片  
( 5 × 5 cm ) 2 枚 に 散 布 し た 後 に 風 乾 し た。 水 道 水 で  
湿 ら せ た 濾 紙 を 敷 い た プ ラ ス テ ィ ッ ク カ ッ プ に そ の 葉 片  
を 入 れ、 ハ ス モ ン ヨ ト ウ 2 齢 幼 虫 30 個 体 を 放 虫 し、 小  
15 穴 を 開 け た 蓋 を し て、 25 ± 2 °C、 湿 度 50 % の 恒 温 室  
内 に 静 置 し た。 処 理 2 日 後 に ハ ス モ ン ヨ ト ウ の 死 虫 率 を  
調 査 し た。

- そ の 結 果、 化 合 物 番 号 2、 5、 6、 7、 8、 9、 10、  
11、 12、 13、 15、 16、 17、 18、 19 及 び  
20 24 の 化 合 物 が 100 % の 死 虫 率 を 示 し た。

#### 試 験 例 2

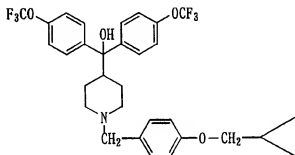
##### ハスモンヨトウに対する殺虫活性比較試験

化合物番号 6 の本発明化合物と米国特許第

5, 569, 644 号明細書記載の化合物 A のハスモン  
ヨトウに対する殺虫活性比較試験を行った。

化合物 A :

5



10 試験化合物のメタノール溶液にソルボール 355 (東  
邦化学 (株) 製) 水溶液 (100 ppm) を加えて薬液  
(10 ppm) を調製した。以下の試験方法は試験例 1  
と同じである。

その結果、化合物番号 6 の本発明化合物は 100 % の  
15 死虫率を示した。一方、化合物 A は 45 % の死虫率を示  
した。

### 試験例 3

コナガに対する殺虫活性比較試験

化合物番号 6 の本発明化合物と米国特許第

20 5, 569, 644 号明細書記載の化合物 A のコナガに  
対する殺虫活性比較試験を行った。

試験化合物のメタノール溶液にソルボール 355 (東

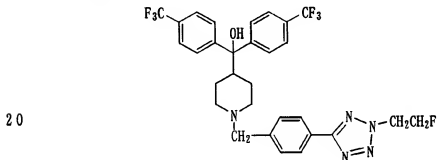
邦化学（株）製）水溶液（100ppm）を加えて薬液（20ppm）を調製し、この薬液をキャベツ葉片（5×5cm）1枚に散布した後に風乾した。水道水で湿らせた濾紙を敷いたプラスチックカップにその葉片を入れ、コナガ2齢幼虫15個体を放虫し、小穴を開けた蓋をして、25±2℃、湿度50%の恒温室内に静置した。処理2日後にコナガの死虫率及び食害度を調査した。その結果、化合物番号6の本発明化合物は100%の死虫率、キャベツの食害度5%を示した。一方、化合物Aは死虫率8%、キャベツの食害度85%であった。

#### 試験例 4

##### ヨトウガに対する殺虫活性比較試験

化合物番号6及び16の本発明化合物並びにWO96/36228号記載の化合物Bのヨトウガに対する殺虫活性比較試験を行った。

化合物 B :



試験化合物のメタノール溶液にソルボール355（東

邦化学（株）製）水溶液（100 ppm）を加えて薬液（10 ppm）を調製し、この薬液をキャベツ葉片（5 × 5 cm）2枚に散布した後に風乾した。水道水で湿らせた濾紙を敷いたプラスチックカップにその葉片を入れ、ヨトウガ3齢幼虫20個体を放虫し、小穴を開けた蓋をして、25 ± 2℃、湿度50%の恒温室内に静置した。処理4日後にヨトウガの死虫率及び無処理区に対する食害度を調査した。

その結果、化合物番号6及び16の本発明化合物は、共に100%の死虫率を示した。また、化合物番号6及び16の本発明化合物についてのキャベツの食害度はそれぞれ20%、16%であった。一方、化合物Bは、16%の死虫率、キャベツの食害度90%であった。

#### 試験例5

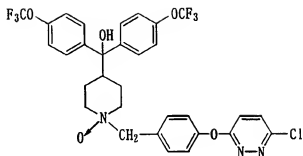
#### 15 各種害虫に対する殺虫活性比較試験及び毒性試験

下記に示す試験化合物を用い、各種害虫に対する殺虫活性比較試験を行った。

試験化合物；

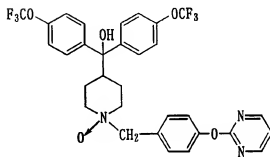
本発明化合物 No. 7：

5



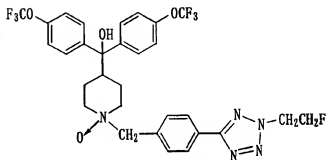
化合物 C：

10



化合物 D：

15



本発明化合物（No. 7）との比較のために用いられ  
 20 る化合物 C 及び化合物 D は、いずれも WO 96 /  
 3 6 2 2 8 号には具体的に記載されていないが、WO  
 9 6 / 3 6 2 2 8 号に記載されている化合物の化学構造

式には含まれており、しかも本発明化合物（No. 7）と化学構造が最もよく似ているか（化合物C）又は殺虫活性が最も強いと考えられる化合物（化合物D）である。

上記の各試験化合物をメタノールに溶解し、濃度

- 5 400 ppmのメタノール溶液を調製した。このメタノール溶液を、更に100 ml中に界面活性剤（商品名：ソルボール、東邦化学（株）製）1.9 mlを含む水溶液で希釈し、試験化合物濃度20 ppmの薬液を調製した。
- 10 この薬液2 mlを、キャベツ葉片（5 cm×5 cm）にスプレーガンで散布し、風乾した。この葉片をプラスチックカップ（鴻池プラスチック（株）製、直径10 cm、容量180 ml）に入れ、試験害虫の幼虫を放虫し、所定の試験時間後、死虫数を調査し、生存率を算出した。なお、苦悶虫は死亡虫と見なした。
- 15

各試験化合物につき、3カップずつ試験を実施し、3カップの平均死虫率を求めた。

なお、試験害虫の種類、カップに入れたキャベツ葉片の枚数、放虫した試験害虫の個体数及び試験時間は、下

- 20 記表3に示す通りである。

表 3

試 験 害 虫	キャベツ枚数	放虫個体数	試験時間
ハスモンヨトウの2齢幼虫	2枚	30個体	48時間
コナガの3齢幼虫	1枚	15個体	48時間
ヨトウガの2齢幼虫	2枚	20個体	96時間
5 アオムシ(2齢幼虫)	2枚	10個体	96時間
オオタバコガの3齢又は4齢幼虫	1枚	5個体	96時間

一方、試験化合物を散布しないキャベツを用いる無処理区での生存率を算出した。

次に、下記式を用いて、Abbottの補正死亡率  
10 (%) を算出した。

$$\text{Abbott補正死亡率} = \left( 1 - \frac{\text{処理区の生存率}}{\text{無処理区の生存率}} \right) \times 100$$

結果を下記表4に示す。

更に、上記各試験化合物の安全性を調べるため、急性  
15 経口毒性試験を行った。

即ち、マウス(IRC系マウス、体重約20g)1群  
5匹に、試験化合物をコーンオイルに溶解又は懸濁させたものを、胃ゾンデにより単回経口投与した。試験化合物の投与量は、マウスの体重1kg当り300mgになるようにした。投与後5分、15分、30分、1時間、  
20 3時間、6時間、24時間、その後毎日1度ずつ14日



間観察し、急性経口毒性 ( $LD_{50}$ ) を調べ、普通物、劇物又は毒物に分類した。分類基準は次の通りである。

普通物 :  $LD_{50} > 300 \text{ mg/kg}$

劇物 :  $30 \text{ mg/kg} < LD_{50} < 300 \text{ mg/kg}$

5 毒物 :  $LD_{50} < 30 \text{ mg/kg}$

本発明化合物 (No. 7) は、14日を経過してもマウスの死亡は全く認められず、 $LD_{50} > 300 \text{ mg/kg}$  の普通物に分類された。化合物Cは、2日後に全てのマウスが死亡し、劇物～毒物に分類された。化合物D  
10 は、1日後に3匹のマウスが死亡したため、劇物～毒物に分類された。

表 4

		本発明化合物	比較化合物		
		No. 7	D	E	
15	Abbott	ハスモンヨトウの幼虫	84	62	85
	楠 正	コナガの幼虫	100	100	100
	死亡率	ヨトウガの幼虫	100	100	6
	(%)	アオムシ	90	100	100
		オオタバコガの幼虫	100	60	100
20	安 全 性	普通物	劇物	劇物	
			～毒物	～毒物	

表 4 から、次のことが明らかである。

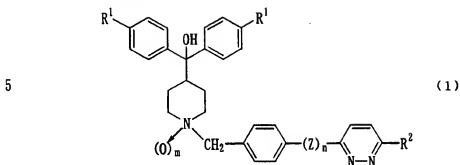
本発明化合物（No. 7）は、いずれの試験害虫に対しても強力な殺虫活性を示し、しかも普通物に分類される安全性の高い化合物である。

- 5      化合物 C は、殺虫活性については本発明化合物と同等又はそれ以下であり、更に劇物～毒物に分類される化合物であり、安全性の面で問題がある。

化合物 D は、特にヨトウガに対して殆ど殺虫活性を示さず、殺虫活性は不十分であり、更に劇物～毒物に分類  
10      される化合物であり、安全性が低い。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (1)



(式中、 $R^1$ はハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ ハロアルキル基又は $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基を示す。2個の $R^1$ は、同一であってもよいし、異なっているともよい。

10

$R^2$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基、  
( $C_{1-4}$ アルコキシ)カルボニル基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ  
15 基、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基、置換基を有することのあるフェニル基又はカルバモイル基を示す。

Zは酸素原子又は基- $S(O)_p$ - ( $p$ は0~2の整数を示す。)を示す。

$n$ は0又は1を示し、 $m$ は0又は1を示す。)で表されるベンジルピペリジン化合物又はそれらの塩。

20

2. 一般式(1)において、 $R^1$ がハロゲン原子、 $C_{1-4}$ ハロアルキル基又は $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基、 $R^2$ が

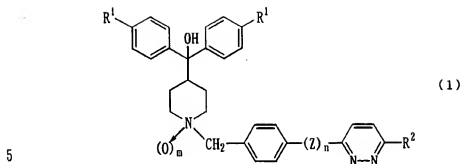
水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又は $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基、 $Z$ が酸素原子又は基 $-S(O)_p-$ （式中 $p$ は上記に同じ。）、 $n$ が1、及び $m$ が0又は1である請求の範囲第1項に記載のベンジル  
5   ピペリジン化合物又はそれらの塩。

3. 一般式（1）において、 $R^1$ が $C_{1-4}$ ハロアルキル基  
又は $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基、 $R^2$ がハロゲン原子、 $Z$ が  
酸素原子、 $n$ が1、及び $m$ が0又は1である請求の範囲  
第1項に記載のベンジルピペリジン化合物又はそれらの  
10   塩。

4. 一般式（1）において、 $R^1$ が $C_{1-4}$ フルオロアルコ  
キシ基、 $R^2$ がハロゲン原子、 $Z$ が酸素原子、 $n$ が1、及  
び $m$ が0又は1である請求の範囲第1項に記載のベンジ  
ルピペリジン化合物又はそれらの塩。

15   5. 一般式（1）において、 $R^1$ がトリフルオロメトキシ  
基、 $R^2$ が塩素原子、 $Z$ が酸素原子、 $n$ が1、及び $m$ が0  
又は1である請求の範囲第1項に記載のベンジルピペリ  
ジン化合物又はそれらの塩。

6. 一般式（1）



〔式中、 $R^1$ はハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ ハロアルキル基又は $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基を示す。2個の $R^1$ は、同一であってもよいし、異なってもよい。〕

- 10  $R^2$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基、  
 ( $C_{1-4}$ アルコキシ)カルボニル基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基、置換基を有することのあるフェニル基又はカルバモイル基を示す。
- 15  $Z$ は酸素原子又は基 $-S(O)_p-$  ( $p$ は0~2の整数を示す。)を示す。

$n$ は0又は1を示し、 $m$ は0又は1を示す。〕

で表されるベンジルピペリジン化合物及びそれらの塩から選ばれた少なくとも1種を含有する農薬用殺虫剤。

- 20 7. 一般式(1)において、 $R^1$ がハロゲン原子、 $C_{1-4}$ ハロアルキル基又は $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基、 $R^2$ が水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アル

コキシ基又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ基、Zが酸素原子又は基-S(O)<sub>p</sub>-（式中pは上記に同じ。）、nが1、及びmが0又は1であるベンジルピペリジン化合物及びそれらの塩から選ばれた少なくとも1種を含有する請求の範囲第6項に記載の農園芸用殺虫剤。

8. 一般式（1）において、R<sup>1</sup>がC<sub>1-4</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ基、R<sup>2</sup>がハロゲン原子、Zが酸素原子、nが1、及びmが0又は1であるベンジルピペリジン化合物及びそれらの塩から選ばれた少なくとも1種を含有する請求の範囲第6項に記載の農園芸用殺虫剤。

9. 一般式（1）において、R<sup>1</sup>がC<sub>1-4</sub>フルオロアルコキシ基、R<sup>2</sup>がハロゲン原子、Zが酸素原子、nが1、及びmが0又は1であるベンジルピペリジン化合物及びそれらの塩から選ばれた少なくとも1種を含有する請求の範囲第6項に記載の農園芸用殺虫剤。

10. 一般式（1）において、R<sup>1</sup>がトリフルオロメトキシ基、R<sup>2</sup>が塩素原子、Zが酸素原子、nが1、及びmが0又は1である請求の範囲第1項に記載のベンジルピペリジン化合物及びそれらの塩から選ばれた少なくとも1種を含有する請求の範囲第6項に記載の農園芸用殺虫剤。

11 哺乳動物に対する害を極力抑制しつつ、農園芸用害

虫を防除するための、請求の範囲第1項～第5項に記載のベンジルピペリジン化合物又はそれらの塩の使用。

12 哺乳動物に対する害を極力抑制しつつ、農園芸用害虫を防除し得る組成物を製造するための、請求の範囲第

5 1項～第5項に記載のベンジルピペリジン化合物又はそれらの塩の使用。

10

15

20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05522

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D401/10, C07D401/12, A01N43/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D401/10, C07D401/12, A01N43/58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/36228, A1 (FMC Corporation), 21 November, 1996 (21.11.96) & BR, 9608794, A & HU, 9802550, A2 & EP, 944825, A1 & JP, 11-509524, A & AU, 9657536, A	1-2, 6-7, 11-12
X	US, 5569664, A (FMC Corporation), 29 October, 1996 (29.10.96) (Family: none)	1-12
A	US, 5639763, A (FMC Corporation), 17 June, 1997 (17.06.97) (Family: none)	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 November, 1999 (04.11.99)Date of mailing of the international search report  
16 November, 1999 (16.11.99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl.<sup>8</sup> C07D401/10, C07D401/12, A01N43/58

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl.<sup>8</sup> C07D401/10, C07D401/12, A01N43/58

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN)  
REGISTRY (STN)

C. 関連する認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/36228, A1 (FMC Corporation) 21. 11月. 1996 (21. 11. 96) & BR, 9608794, A & HU, 9802550, A2 & EP, 944825, A1 & JP, 11-509524, A & AU, 9657536, A	1-2, 6-7, 11-12
X	US, 5569664, A (FMC Corporation) 29. 10月. 1996 (29. 10. 96) (ファミリーなし)	1-12
A	US, 5639763, A (FMC Corporation) 17. 6月. 1997 (17. 06. 97) (ファミリーなし)	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 11. 99

国際調査報告の発送日

16.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490